临床研究

Fascin在子宫内膜病变组织中的表达及临床病理意义

胡名娟,罗孟赳,王美超,江鹤灵,李国伟
花都区人民医院病理科,广东 广州 510800

摘要:目的 通过检测肌动蛋白聚合蛋白(Fascin)在不同类型子宫内膜病变的表达情况,评估其在子宫内膜增生性病变中的鉴别诊断意义和对子宫内膜样腺癌预后评估的临床价值。**方法** 应用免疫组化Envision二步法检测50例子宫内膜样腺癌、20例子宫内非典型增生、20例不伴非典型性子宫内膜增生和20例增生期子宫内膜组织中Fascin的表达,并分析Fascin表达程度与子宫内膜样腺癌临床病理参数的相关性。**结果** Fascin在增生期子宫内膜组织和不伴非典型性子宫内膜增生组织中均不表达,在子宫内膜非典型增生组织中的少量表达(15%,3/20),但在子宫内膜样腺癌组织中呈弥漫强阳性表达(72%,36/50)。Fascin在子宫内膜样腺癌与其他内膜病变的表达差异有统计学意义(P<0.05)。子宫内膜样腺癌组织中Fascin的高表达与组织学分级、FIGO分期和肌层浸润深度均密电码切相关,但与淋巴结转移无关(P>0.05)。**结论** Fascin在表达有助于子宫内膜样腺癌与其前驱病变的组织学鉴别诊断,并可能通过调控细胞侵袭迁移影响子宫内膜样腺癌的发表和演进。
关键词:子宫内膜样腺癌;肌动蛋白聚合蛋白;鉴别诊断; 预后

Expression of Fascin in endometrial lesions and its clinicopathological significances

HU Mingjuan, LUO Mengjie, WANG Meichao, JIANG Heling, LI Guowei
Department of Pathology, Huadu District People's Hospital of Guangzhou City, GuangZhou 510800, China

Abstract: Objective To investigate the expression of Fascin in varied endometrial lesions of uterus and to evaluate its clinicopathological significances in histoloical diagnosis and prognosis prediction of lesions. **Methods** Fifty endometrioid adenocarcinomas (EA), 20 atypical hyperplasia of endometrium (AH), 20 endometrial hyperplasia without atypia (HWA) and 20 proliferative phase of endometrium (PPE) were collected . Fascin expression was detected in these lesions by immunohistochemical staining. The relationship between Fascin expression and clinicopathological parameters of lesions was statistically analyzed. **Results** There was no expression of Fascin in PPE and HWA and AH showed Fascin expression (15%, 3/20). Fascin could be detected strongly and diffusely in the most of EA (72%, 36/50). There was a significant difference between EA and other lesions in Fascin expression (P<0.05). In EAs, Fascin expression was closely correlated with tumor histological grading, FIGO staging, and depth of myometrial invasion, respectively. There was no correlation found between Fascin expression and lymph node metastasis (P>0.05). **Conclusion** Fascin might be an important molecular marker for differential diagnosis between EA and its precursor lesions. Furthermore, Fascin might play a critical role in development and progression of ES by modulating tumor cell invasion and migration.
Key words: Endometrioid adenocarcinoma; Fascin; differential diagnosis; prognosis

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一[1-2],基于临床病理和分子遗传特性,可以将子宫内膜癌分为Ⅰ型和Ⅱ型,子宫内膜样腺癌是Ⅰ型癌,为雌激素依赖,预后与组织分型、年龄、浸润深度、子宫外及骨盆播散等相关。虽然几种常见分子改变被确认为是子宫内膜癌的发病机制[3-5],但仍需要其它的分子因素来预测肿瘤的具体行为。临床研究发现,肿瘤恶性转化,侵袭及转移与肿瘤细胞胞膜突起、细胞间黏着及连接丧失发挥着重要作用。Fascin是细胞骨架肌动蛋白的一种捆绑蛋白,参与细胞表面伪足和微棘的形成,可能参与细胞运动及之间的粘附。因此,本文拟探讨Fascin在不同类型子宫内膜病变组织中的表达及意义,为子宫内膜癌的发生发展的分子机制、诊断以及判断子宫内膜癌的预后,以及提供靶向治疗实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2013年~2015年在广州市花都区人民医院妇科收治的子宫内膜病变患者的子宫内膜组织,所有病变均经病理组织学确诊。其中正常增生期形态子宫内膜20例;不伴非典型性子宫内膜增生20例;子宫内膜非典型增生例20例;子宫内膜样腺癌50例。所有患者术前均未接受放射治疗及化疗。所有组织标本术后经4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,制作石蜡组织块并存档。

收稿日期:2016-04-21
基金项目:广州市花都区科技计划项目(13-HDWS-003)
作者简介:胡名娟,主治医师,本科,E-mail: 694777171@qq.com

1.2 主要试剂及检测方法

免疫组织化学染色采用ChemMate Envision/HRP试剂盒和二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(Dako公司，丹麦)。Fascin单克隆抗体(即用型)购自福州迈新生物技术有限公司。

选取组织标本均经4%中性甲醛固定，石蜡包埋，作4 μm连续切片，分别进行HE染色及免疫组化染色。采用EnVision二步法检测，具体步骤参照试剂盒说明书进行。Fascin染色分别以已知阳性的卵巢癌和乳腺癌作为阳性对照，PBS代替一抗作空白对照。

1.3 结果判断

腺细胞的细胞膜和/或细胞浆显示弥漫性棕黄色细颗粒为阳性染色。没有发现阳性细胞为阴性(-)，阳性细胞<25%为弱阳性(+)，阳性细胞占25%~50%为阳性(++)，阳性细胞>50%为强阳性(+++)。结果判断由2位不知道患者资料的高年资病理医师一起独立观察每张切片后进行阳性细胞记数及背景评判，如有异议由第3位病理医师判决。

1.4 统计方法

采用SPSS13.0统计软件，各组资料采用χ^2检验分析，以$P<0.05$作为差异有统计学意义。

2 结果

Fascin在不同类型子宫内膜病变组织中的表达水平变化结果：Fascin蛋白的阳性信号位于子宫内膜腺体、间质和内皮细胞图1 Fascin 在不同子宫内膜组织中的免疫组织化学染色情况 EnVision 二步法，中倍放大；图1A示正常增生期子宫内膜腺上皮阴性表达，但在微血管内皮细胞及间质细胞中表达；图1B示子宫内膜增生，增生上皮呈阴性表达，但在微血管内皮细胞及间质细胞中表达；图1C示子宫内膜非典型增生，增生的异型上皮细胞胞质及胞膜呈局灶阳性表达而且染色较弱；图1D示子宫内膜样腺癌，癌细胞胞质及胞膜染色深而且呈弥漫阳性表达。但在增生期子宫内膜和不伴非典型性子宫内膜增生组织中，Fascin均未在腺上皮内表达，子宫内膜非典型增生组织中仅有少数病例表现为腺体表达(3/20)。子宫内膜样腺癌组织中Fascin的表达明显增多(35/50)，与其它病变中Fascin的表达出现显著性差异($P<0.05$)。Fascin在子宫内膜样腺癌组织的表达与FIGO临床分期、组织学分级和肌层浸润深度均密切相关($P<0.05$)，但与淋巴结转移状态无关($P=0.287$，表1)。

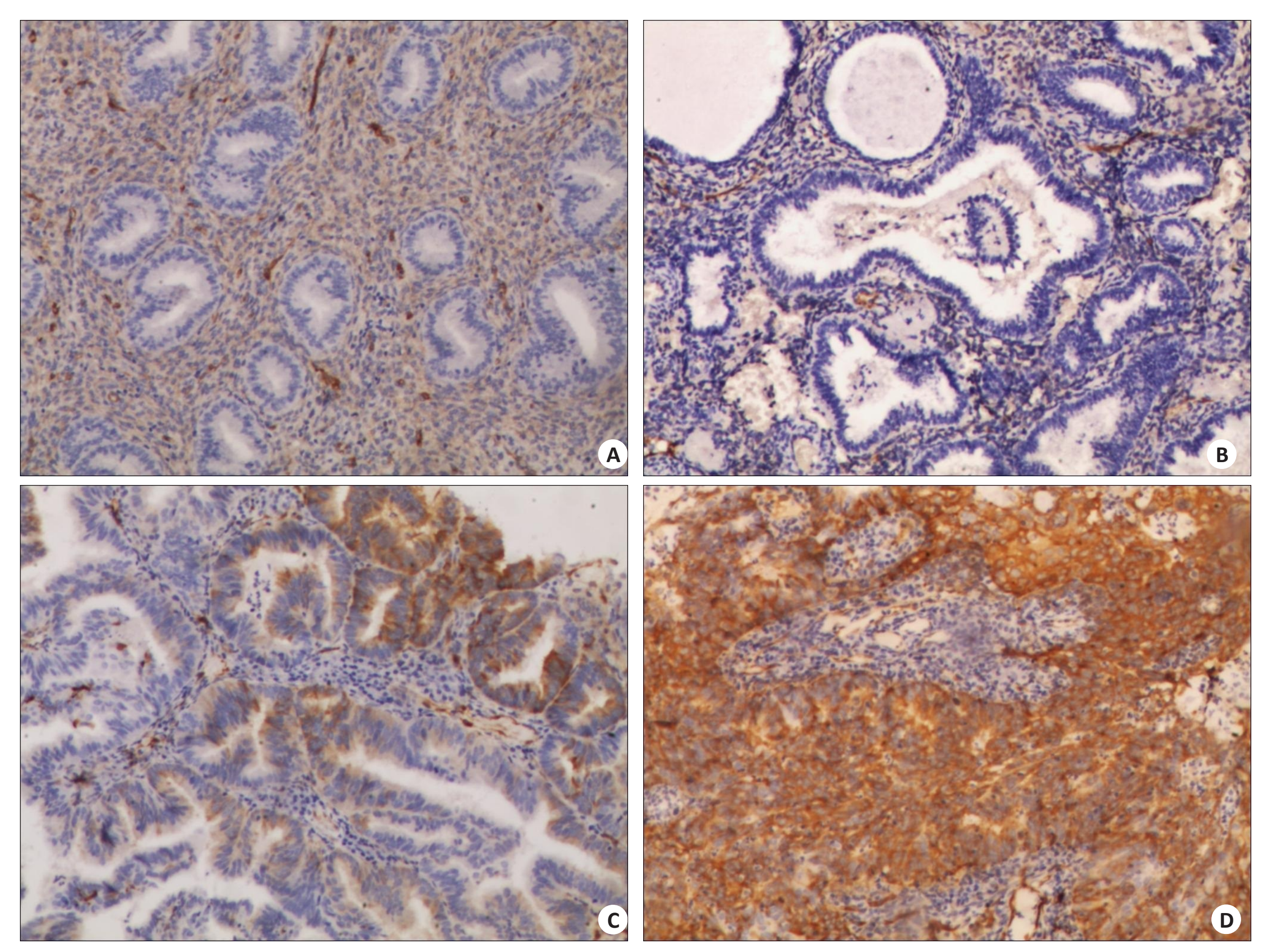


图1 Fascin在子宫内膜组织中的免疫组织化学染色表达(×400)

A: 示正常增生期子宫内膜腺上皮阴性表达, 但在微血管内皮细胞及间质细胞中表达; *B*: 示子宫内膜增生, 增生上皮呈阴性表达, 但在微血管内皮细胞及间质细胞中表达; *C*:示子宫内膜非典型增生, 增生的异型上皮细胞胞质及胞膜呈局灶阳性表达而且染色较弱; *D*:示子宫内膜样腺癌, 癌细胞胞质及胞膜染色深而且呈弥漫阳性表达.

表1 Fascin表达与子宫内膜病变特征的关系(n)

项目	n	阴性	阳性	阳性率(%)	P
正常增生期子宫内膜	20	20	0	0	<0.0001
子宫内膜增生	20	20	0	0	<0.0001
子宫内膜非典型增生	20	17	3	15	0.0013
子宫内膜样腺癌	50	21	29	58	
FIGO分期		0.0255			
Ⅰ	18	12	6	33.3	
Ⅱ	15	5	10	66.7	
Ⅲ-Ⅳ	17	4	13	76.5	
组织分级		0.0155			
G1	24	15	9	37.5	
G2	14	4	10	71.4	
G3	12	2	10	83.3	
肌层浸润深度		0.0223			
<1/2	34	18	16	47	
≥1/2	16	3	13	81.2	
有无淋巴结转移		0.2878			
无	42	19	23	54.8	
有	8	2	6	75	

3 讨论

目前普遍学者认为,肿瘤细胞侵犯正常组织的能力是恶性肿瘤的标志,初始阶段的转移过程是个复杂的事件,包括细胞间失粘附、破坏基底膜和细胞外的基质成分,改变细胞胞质的交换以及细胞迁移的基本模式,然后向周围组织侵袭,进入血管及淋巴管内而进一步向远处转移。随着对肿瘤细胞粘附性认识的提高,人们对Fascin的研究最近受到了相当大的关注。

人类Fascin蛋白为肌动蛋白结合蛋白家族中的一员,又称聚束蛋白,是一种具有特殊结构且进化保守的细胞骨架肌动蛋白微丝之间的一种捆绑蛋白[6],是定位于染色体7q22,其相对分子质量为55 000,参与细胞膜表面丝状伪足和微棘的形成,细胞内Fascin 基因的上调表达可导致细胞膜突起增多,细胞间连接发生解离,细胞运动能力提高[7],使细胞之间的连接性大大降低,促进肿瘤细胞侵袭与转移。因此,Fascin蛋白可能参与细胞迁移、细胞黏附以及细胞间信息交流等过程中发挥作用[8],这是肿瘤早期发生浸润及转移的重要原因之一,也是恶性肿瘤的本质特性和致死原因,寻求转移早期潜在的标志物极其重要。子宫内膜样腺癌是发生在子宫内膜的一组上皮性的恶性肿瘤,其原因考虑可能与雌激素有关,以直接蔓延和淋巴结转移为主,但发病和转移机制仍有待进一步研究。

最近在上皮性肿瘤中,Fascin在成年人体组织的血管内皮细胞、神经元、成纤维细胞、树突细胞表达,而不在正常和成熟分化的上皮细胞表达[9]。但在上皮性恶性肿瘤中表达上调,上调表达的分子机制尚不十分清楚,可能存在着多条途径调节Fascin的表达。有文献报道,Fascin在多种癌组织如胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌和食管鳞癌等肿瘤组织中均出现高频率的阳性表达,且随肿瘤恶性程度的增加而表达增高[10-14],提示Fascin在肿瘤中的表达上调可能具有普遍性,预后均较差,并与肿瘤侵袭和转移有关。Fascin蛋白表达增高与肿瘤的临床病理密切相关[15]。但目前Fascin基因在子宫内膜组织病变中的表达研究报道甚少。黄岭等[16]观察Fascin在子宫内膜样腺癌中的表达率(71.74%)明显高于子宫内膜增生症组(15.79%)及正常内膜(5.88%),三者之间比较差异有显著性(P<0.01),且Fascin在子宫内膜样腺癌中的表达随临床分期的进展及组织分化程度的降低而增强,本研究结果显示,Fascin蛋白在子宫内膜样腺癌组织中的阳性表达明显高于正常增生期子宫内膜、子宫内膜增生及子宫内膜非典型增生组织,且其阳性表达与病理分级有关,提示Fascin基因可能参与了子宫内膜癌的恶性转化,但其如何发挥作用机制以及通过何种途径调节细胞间的相互作用还需要进一步研究。本研究结果还显示,Fascin蛋白在20例正常增生期子宫内膜及子宫内膜增生上皮中不表达,但在固有层中微血管内皮细胞、淋巴细胞及间质细胞中呈阳性表达,见图1A及B,而在子宫内膜非典型增生及子宫内膜样腺癌中间质表达减少,而上皮表达上调,见图1C及D提示Fascin在子宫内膜肿瘤的生成和维持方面有能动作用[17],是与既往文献结果一致,这说明Fascin在正常增生期子宫内膜及子宫内膜增生中仍处在静止状态,而在子宫内膜癌变过程中出现比较晚,起到不可逆转的作

用,但这一推测任然需要更多的研究证实。

本研究分析了Fascin蛋白在正常增生期子宫内膜-子宫内膜增生-子宫内膜非典型增生-癌序列中的差异表达,Fascin阳性患者其浸润率高,提示其局部侵袭能力强于Fascin阴性患者,而肌层浸润深度高则提示Fascin阳性患者其肿瘤细胞运动能力增强使其易于逃离原发病灶。在子宫内膜样腺癌的多步发生过程中,Fascin蛋白的异常表达表达看来是一早期事件,通常在癌中表达上调,与肿瘤组织学分级、临床分期及肌层浸润深度相关,因此以Fascin蛋白为靶点也许能为子宫内膜样腺癌的病变机制、早期诊断、预后评价及新的治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
[2] Jeong NH, Lee JM, Lee SK. Current status in the management of uterine corpus cancer in Korea[J]. J Gynecol Oncol, 2010, 21(3): 151-62.
[3] Stewart CJ, Crook ML, Leung YC, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in endometrial adenocarcinoma: variations in conventional tumor areas and in microcystic, elongated and fragmented glands[J]. Mod Pathol, 2009, 22(5): 725-33.
[4] Köbel M, Langhammer T, Hüttelmaier S, et al. Ezrin expression is related to poor prognosis in FIGO stage I endometrioid carcinomas [J]. Mod Pathol, 2006, 19(4): 581-7.
[5] Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma [J]. APMIS, 2002, 110(10): 673-89.
[6] Jayo A, Parsons M. Fascin: a key regulator of cytoskeletal dynamics [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(10): 1614-7.
[7] Yamashiro S, Yamakita Y, Ono S, et al. Fascin, an actin-bundling protein, induces membrane protrusions and increases cell motility of epithelial cells[J]. Mol Biol Cell, 1998, 9(5): 993-1006.
[8] Schäfer C, Faust U, Kirchgessner N, et al. The filopodium: a stable structure with highly regulated repetitive cycles of elongation and persistence depending on the actin cross-linker fascin[J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(5): 431-8.
[9] Zhang FR, Tao LH, Shen ZY, et al. Fascin expression in human embryonic, fetal, and normal adult tissue [J]. J Histochem Cytochem, 2008, 56(2): 193-9.
[10] Swierczynski SL, Maitra A, Abraham SC, et al. Analysis of novel tumor markers in pancreatic and biliary carcinomas using tissue microarrays[J]. Hum Pathol, 2004, 35(3): 357-66.
[11] Crothey A, Hashizume R, Sahin AA, et al. Fascin,an actinbundling protein associated with cell motility,is upregulated in hormone receptor negative breast Cancer[J]. Br J Cancer, 2000, 83(5): 870-3.
[12] Hu W, Mecrea PD, Deavers M, et al. Increased expression of fascin [J]. motility associated protein,in cell cultures derived from ovariancancer and in borderline and carcinomatous ovarian tumors. ClinExp Metastasis, 2000, 18(7): 83-8.
[13] Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, et al. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2003, 88(4): 537-47.
[14] Hashimoto Y, Ito T, Inoue H, et al. Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(7): 2597-605.
[15] Hashimoto Y, Kim DJ, Adams JC. The roles of fascins in health and disease[J]. J Pathol, 2011, 224(3): 289-300.
[16] 黄 岭, 马晓欣, 舒 红. fascin在子宫内膜病变中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(2): 198-201.
[17] Kabukcuoglu S, Oner U, Ozalp SS, et al. Prognostic significance of fascin expression in endometrioid carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2006, 27(5): 481-6.